

IMPROVER FOR BRAIN AND HEART FUNCTIONAL DISORDER

Publication number: JP4066571 (A)

Also published as:

Publication date: 1992-03-02

JP2660086 (B2)

Inventor(s): KATANO KIYOAKI; OUCHI SHOKICHI; HACHISU MITSUGI;
YOSHIDA SEISHI; SHINOHARA AKIKO; SHIMOYAMA YUMI;
TANIGUCHI YOSHIKO; KASHIMA SACHIKO; TSURUOKA
TAKASHI; INOUE SHIGE HARU +

Applicant(s): MEIJI SEIKA KAISHA +

Classification:

- international: A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/47; A61K31/473;
A61P25/28; A61P9/00; C07D215/42; C07D215/48; C07D221/04;
C07D401/04; C07D401/12; A61K31/44; A61K31/4427;
A61K31/47; A61K31/473; A61P25/00; A61P9/00; C07D215/00;
C07D221/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/44; A61K31/47;
C07D215/42; C07D215/48; C07D221/04; C07D401/04;
C07D401/12

- European:

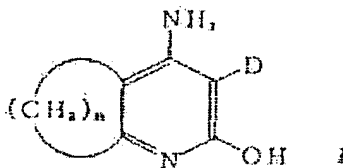
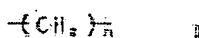
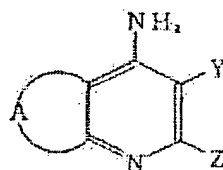
Application number: JP19900174491 19900703

Priority number(s): JP19900174491 19900703

Abstract of JP 4066571 (A)

NEW MATERIAL: A 4-amino-2,3-cycloalkenopyridine expressed by formula I [A is alkylene expressed by formula (n is 3-5) which can be bonded to adjacent two carbons of adjacent pyridine to form one cycloalkeno; when A forms cycloalkeno, Y is H, halogen, 1-4C alkyl, etc. and Z is H, OH, halogen, pyrrolidyl, etc.] and 4-aminoquinoline derivative or salt thereof.

EXAMPLE: 4-Amino-6-chloro-2,3-cyclopentenopyridine. USE: A medicine. Cerebral functional disorder improver and remedy for heart failure, capable of exhibiting acetylcholinesterase inhibiting action, 5-lipoxygenase inhibiting action, etc. PREPARATION: A pyridine derivative expressed by formula III (D is H or lower alkyl, etc.) is reacted with phosphorus halide and then reacted with a compound expressed by the formula Z-H (Z' is not H) to provide the aminopyridine expressed by formula I (Y is halogen, lower alkyl, etc.).



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平4-66571

⑤ Int. Cl.⁵C 07 D 221/04
A 61 K 31/44
31/47

識別記号

AAM
ABN

庁内整理番号

6701-4C
7252-4C
7252-4C※

④ 公開 平成4年(1992)3月2日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全14頁)

④ 発明の名称 脳及び心機能障害改善剤

① 特 願 平2-174491

② 出 願 平2(1990)7月3日

⑦ 発 明 者 片 野 清 昭 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内⑦ 発 明 者 大 内 章 吉 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内⑦ 発 明 者 蜂 須 貢 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内⑦ 発 明 者 吉 田 清 史 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑧ 出 願 人 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号

⑨ 代 理 人 弁理士 八木田 茂 外2名

最終頁に続く

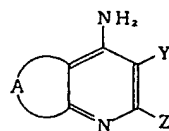
明 細 書

1. 発明の名称

脳及び心機能障害改善剤

2. 特許請求の範囲

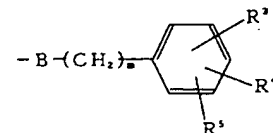
1. 次の一般式(1)



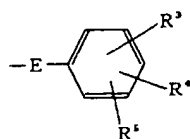
(1)

(式中、Aは式 $-(CH_2)_n$ (但しnは3～5の整数である)のアルキレン基を表わして、これに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子に結合して1個のシクロアルケノ基を形成するか、若しくはAはこれに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子と連合して1個のベンゼン環を形成する基であり、そして(i) Aがシクロアルケノ基を形成する場合にはYは水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基又はアミノ基を表わし、且つZは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、式 $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は同一でも異なっていて

もよく、低級アルキル基又はベンジル基を表わす)の基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、N-置換ピペラジル基、ピリジル基又は次式



(式中、Bは酸素原子又は硫黄原子を示し、mは0～2の整数を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一でも異なってもよく水素原子、ハロゲン原子、トリフロロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、直鎖又は分枝の($C_1 \sim C_4$)低級アルキル基、アミノ基、アシルアミノ基を表わす)の基を示すか又はZはピリジルチオ基の基を示し、また(ii) Aがベンゼン環を形成する場合にはYは水素原子又は $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基を示し且つZは式 $-CONR^5R^6$ (但し R^5 及び R^6 はそれぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基を表わし、あるいは R^5 及び R^6 は共同して $C_1 \sim C_4$ のシクロアルキル基を形成する)の基を示すか又はZは式



(式中、EはC₂～C₆のアルキレン基又は式
 $-(CH=CH)_p$ (但しpは1又は2を表わす)の基を
 示し、R²、R³及びR⁴は前記の意味を表わす)の基
 を示す)で表わされる4-アミノ-2,3-シクロアル
 ケノビリジン及び4-アミノキノリン誘導体及びそ
 の塩。

2. 請求項1に記載される一般式(1)の化合物を
 有効成分として含有する脳機能障害改善剤。

3. 請求項1に記載される一般式(1)の化合物を
 有効成分として含有する心不全治療薬。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は医薬品として有用な新規化合物及びそ
 の医薬用途に関する。さらに詳しくは、本発明は
 新規な4-アミノ-2,3-シクロアルケノビリジン及
 び4-アミノキノリン誘導体並びにそれらを有効成

いる。従って、コリンエステラーゼ阻害活性を有
 する既知の老年性痴呆治療化合物は必ずしも
 満足できるものでない。それ故、コリンエステ
 ラーゼ阻害活性を有する新しい老年性痴呆治療薬
 の出現が望まれている。

老年性痴呆症は脳血管障害や脳内のエネルギー
 代謝障害が原因とされる脳機能の障害に起因する
 と言われる。従来、種々の薬剤が抗痴呆薬として
 開発されてきたが、老年性痴呆の発生機序、並び
 に脳血管障害に起因する記憶障害ならびにその記
 憶障害の発生の機序が未だ必ずしも明確にされ
 ていないのが現状である。

一般に、哺乳動物、特に人間の脳の組織は、他
 の臓器組織と比べ酸素の需要量が高いので、脳の
 虚血等に原因する酸素の不足状態に対して脳は極
 めて感受性が高いと言われる。それ故に、脳虚血
 等に由来して脳に起るアノキシア(血液酸素欠乏)
 や脳の酸素不足状態から脳を保護する作用を示す
 化合物は脳機能障害改善剤として有用である。低
 圧又は常圧下で酸素不足の状態下に置くことによ

分とする脳機能障害及び心機能障害改善剤に関す
 る。

(従来の技術及び本発明が解決しようとする課題)

老年性痴呆、特にアルツハイマー症においては
 脳内アセチルコリンの減少が観察され、このコリ
 ン作動性神経機能の低下をコリンエステラーゼ阻
 害剤の投与で回復せよとする治療が試みられ
 ており、コリンエステラーゼ阻害活性を有する老
 年性痴呆治療剤としてフィソスチグミン(「ニュー
 ロロジー」8巻、397ページ、1978年)及び9-ア
 ミノ-テトラヒドロアクリジン誘導体(特開昭61-
 48154、63-166811、63-239271号)等が知られてい
 る。また臨床試験において、コリンエステラーゼ
 阻害活性を有する9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒド
 ロアクリジン(一般名タクリン)がレシチンとの
 併用投与でアルツハイマー症に有効との報告もあ
 る(「ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オ
 フ・メディシン」315巻、1241ページ、1986年)が、
 それによる抗痴呆薬としての効果は万全とはい
 いがたく、またその副作用の発現も問題となって

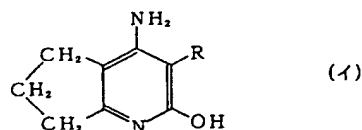
って、即ち酸素不足の条件の負荷によって惹起し
 た脳アノキシアをもつモデル哺乳動物を用いて、
 酸素不足の条件下に置かれた動物の生存時間を延
 長でき、このことから脳循環代謝又は脳内エネル
 ギー代謝を改善するのに有効であると認められる
 化合物を開発することも試みられている(例えば
 「日薬理誌」85、323～328頁(1985); 同誌86、445
 ～456頁(1986); 特開昭54-117468号公報及びその
 対応の米国特許第4,369,139号明細書参照)。

また、イヌを用いたクモ膜下出血モデル動物に
 おいて、脳底動脈の収縮血管では5-リボキシゲナ
 ーゼが著明に活性化されていることが観察される
 に対して、正常イヌの脳底動脈で5-リボキシゲナ
 ーゼ活性が検出されないこと、並びに5-リボキシ
 ゲナーゼの阻害剤でかつ抗酸化作用を示す薬剤を
 投与したところ、5-リボキシゲナーゼの活性低下
 と血管収縮の緩和が観察されることが知られてい
 る(渡辺ら「J. Neurochem.」50、1144～1150(1988)
 及び同誌51、1126～1131(1988)、並びに清水ら
 「蛋白質、核酸、酵素」35(4)、546～560(1990)参

照)。

更に、5-リボキシゲナーゼによる生体内の代謝産物は気管支喘息、アレルギー疾患、炎症性疾患のみならず循環器系に於いても虚血性心疾患、動脈硬化、虚血性脳障害の原因となることが知られている。

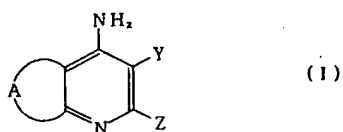
他方、次の一般式



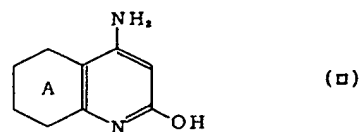
〔式中、Rは水素、塩素、メチル基又はアセチル基である〕で示される4-アミノ-2-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロピリンジン(dihydropyridine)誘導体が2-(アシルイミノ)-シクロペンタンカルボニトリル類の分子内縮合による環化で合成できることが知られ且つ次式

本発明は上記目的に鑑み、鋭意検討を重ねてその結果、下記的一般式(1)で示される新規な4-アミノ-2,3-シクロアルケノピリジン及び4-アミノキノリン誘導体を創製することに成功し、これら化合物が所望されるアセチルコリンエステラーゼ阻害活性、5-リボキシゲナーゼ阻害活性、脳における抗アノキシア作用及び心房筋収縮力の増強作用を有することを見だし本発明を完成させた。

即ち、第1の本発明は、下記的一般式(1)



〔式中、Aは式 $-(CH_2)_n$ (但しnは3～5の整数である)のアルキレン基を表わして、これに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子に結合して1個のシクロアルケノ基を形成するか、若しくはAはこれに隣接するピリジン核の隣り合う2個の炭素原子と連合して1個のベンゼン環を形成する基であり、そして(i) Aがシクロアルケノ基を

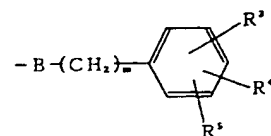


〔式中、環Aはベンゼン環又はシクロヘキセン環を表わす〕で示される4-アミノカルボスチリル又は4-アミノ-2-ヒドロキシ-テトラヒドロキノリンが知られている(「J. Am. Chem. Soc.」71、2205～2209(1949)参照)が、これら式(イ)及び式(ロ)の各化合物の生物学的活性についての記載は前出の文献に全くない。

近年、高齢人口の増加により高齢者の医療問題が大きくクローズアップされ、特に脳機能障害に対する有用な治療剤が渴望されているが、本発明はこれら要望にこたえるべく、新規で有用な老年性痴呆治療剤を提供することを目的とするものであるが、更に加えて、本発明の別の目的は心疾患領域における心不全治療薬をも提供するものである。

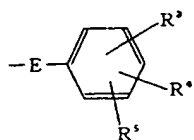
〔問題を解決するための手段〕

形成する場合にはYは水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基又はアミノ基を表わし、且つZは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、式 $-NR^1R^2$ (R^1 、 R^2 は同一でも異なってもよく、低級アルキル基又はベンジル基を表わす)の基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、N-置換ピペラジル基、ピリジル基又は次式



〔式中、Bは酸素原子又は硫黄原子を示し、mは0～2の整数を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一でも異なってもよく水素原子、ハロゲン原子、トリフロロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、直鎖又は分枝の($C_1 \sim C_6$)低級アルキル基、アミノ基、アシルアミノ基を表わす)の基を示すか又はZはピリジルチオ基の基を示し、また(i) Aがベンゼン環を形成する場合にはYは水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を示し且つZは式 $-CONR^5R^6$ (但し R^5

及び R^7 はそれぞれ水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を表わし、あるいは R^6 及び R^7 は共同して $C_1 \sim C_6$ のシクロアルキル基を形成する)の基を示すか又は Z は式



(式中、 E は $C_2 \sim C_6$ のアルキレン基又は式 $-(CH=CH)_p$ (但し p は1又は2を表わす)の基を示し、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記の意味を表わす)の基を示す)で表わされる4-アミノ-2,3-シクロアルケノピリジン及び4-アミノキノリン誘導体及びその塩を提供するものである。

本発明による一般式(1)の化合物の塩としては、該化合物の塩基性の基、すなわちピリジン核における窒素原子、乃至4位アミノ基、若しくは塩基性である種類の置換基 Y 及び X の所で式(1)の化合物に付加する薬理的に許容される酸との酸付加塩がある。一般式(1)の化合物と上記の薬理

学 脳動脈硬化症、虚血性脳機能障害の治療薬としても期待される。

即ち本発明はアルツハイマー型老年痴呆、脳血管性痴呆、脳血管障害後遺症、及びそれに伴う諸症状の改善剤として有用である新規な具体的化合物を提供するものである。

本発明の一般式(1)の化合物はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用、抗アノキシア作用及び5-リボキシゲナーゼ阻害作用を示し、臨床アルツハイマー型老年痴呆、脳血管性痴呆等の治療及びそれらにもとずく諸症状の改善薬として有用である。

更にまた、一般式(1)で示される本発明の化合物は心臓の収縮力増大作用すなわち陽性変力作用(inotropic action)を示し、心収縮力を増強し、心機能の改善をもたらす強心剤としても有用であり、心疾患における心不全治療薬としても使用できる。

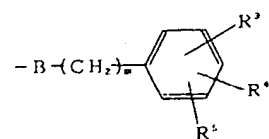
本発明の化合物を表わす一般式(1)における A がシクロアルケノ基である場合、基 Y がハロゲン

的に許容される酸との付加塩の例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、及び蟻酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸等の有機酸、更にアスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との付加塩が挙げられる。

一般式(1)で示される本発明の化合物は、基本的には、痴呆症、特にアルツハイマー症を対象疾患とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に属するが、更に加えて脳における抗アノキシア作用及び5-リボキシゲナーゼ阻害作用を併せ持つことを特徴とする新規誘導体である。即ち本発明の化合物はコリン作動性神経機能の賦活を行う作用に加え、脳機能障害の原因である虚血等の低酸素状態に対する脳の保護作用、すなわち脳における抗アノキシア作用を示し、これらの点で脳機能保護作用を発揮する。

また、5-リボキシゲナーゼに対して、阻害活性を有するので本発明化合物は脳疾患領域における

を示す時のハロゲン原子としては弗素、塩素、臭素、沃素原子があり、基 Y が低級アルキル基を示す時の $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基としてはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -アミル、イソアミル基等が挙げられる。また、一般式(1)における Z がハロゲンを示す時のハロゲン原子としては弗素、塩素、臭素、沃素原子があり、 Z が基 $-N \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ を示す時にこの基の中の R^1 及び R^2 の低級アルキル基としてはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル基等があり、 N -置換ピペラジル基としては N -メチルピペラジル基、 N -(o -ヒドロキシ)フェニルピペラジル基、 N -(p -フロロ)フェニルピペラジル基、 N -(o -トリル)ピペラジル基等がある。また Z である基



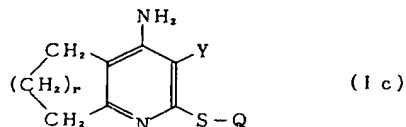
の R^6 、 R^7 、 R^8 のハロゲン原子としては弗素、塩素、

臭素、ハ素原子があり、低級アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ基等があり、直鎖又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-アミル、イソアミル基等があり、アシルアミノ基としてはアセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。又、式(1)におけるAがベンゼン環を形成する場合、Y中の $C_1 \sim C_6$ 低級アルキル基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*n*-アミル、イソアミル基等が挙げられる。Zとしての基-CONR⁶R⁷の($C_1 \sim C_6$)低級アルキル基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*n*-アミル、イソアミル基等が挙げられ、Eとしての($C_2 \sim C_6$)アルキレン基にはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン基等が挙げられる。

本発明の一般式(1)の化合物の好ましい実施態様には、以下に示す式(1a)から式(1f)までの

アミノ基、ベンジルアミノ基、ピペラジル基又はN-置換ピペラジル基であり、このN-置換ピペラジル基上のN-置換基は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、フェニル基又はヒドロキシフェニル基であり、rは1~2の整数である)で示される4-アミノ-6-置換-2,3-シクロペンテノ又はシクロヘキセノピリジン誘導体。

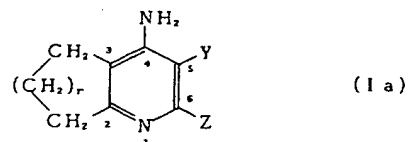
(3) 次式



〔式中、Yは水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、Qはフェニル-($C_1 \sim C_6$)アルキル基、フェニル基、置換フェニル基又はピリジル基であり、前記の置換フェニル基上の置換基はハロゲン原子、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、アミノ基及び $C_2 \sim C_6$ のアシルアミノ基、特に($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ基のうちから選ばれる1個又は同じ又は

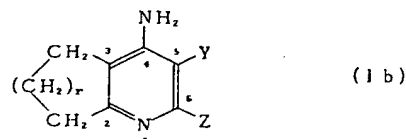
各式で表わされる6群の化合物が包含される。

(1) 次式



〔式中、Yは水素原子、ハロゲン原子、特に塩素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、Zはハロゲン原子、好ましくは塩素原子であり、rは1~2の整数である)で示される4-アミノ-6-ハロ-2,3-シクロペンテノ又はシクロヘキセノピリジン誘導体。

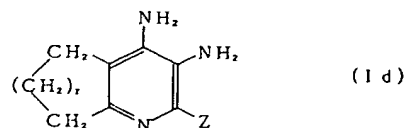
(2) 次式



〔式中、Yは水素原子、ハロゲン原子、特に塩素原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、Zはアミノ基、アルキル

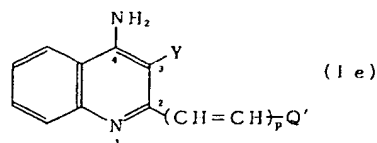
相異なる種類の2個以上であることができ、rは1~2の整数である)で示される4-アミノ-6-置換-2,3-シクロペンテノ又はシクロヘキセノピリジン誘導体。

(4) 次式



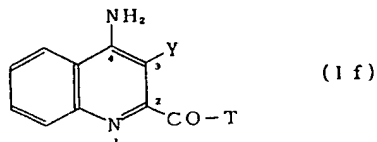
〔式中、Zは水素原子又はハロゲン原子又は式-S-Q(但しQは上記の式(1c)におけるQと同じ意味をもつ)の基であり、rは1~2の整数である)で示される4,5-ジアミノ-6-置換又は非置換-2,3-シクロペンテノ又はシクロヘキセノピリジン誘導体。

(5) 次式



[式中、Yは水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、pは1又は2であり、Q'はフェニル基又は置換フェニル基であり、この置換フェニル基上の置換基は水酸基、及び $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基のうちから選ばれる1個又は同じ又は相異なる種類の2個以上である]で示される4-アミノ-2-置換-キノリン誘導体。

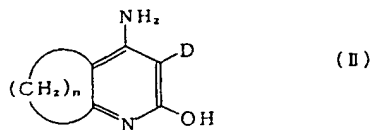
(6) 次式



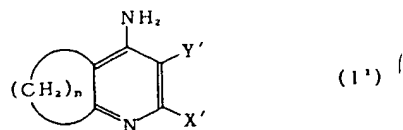
[式中、Yは水素原子又は $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基、好ましくは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基であり、Tは($C_1 \sim C_4$)アルキルアミノ基又はピペリジン-1-イル基である]で示される4-アミノ-2-置換-キノリン誘導体。

上記の式(1a)の化合物の具体的な例には、後記の実施例1a、実施例1b、実施例6の化合物がある。

に記載される方法に従って得られる下記の一般式(II)



[式中、nは3～5の整数であり、Dは水素原子、低級アルキル基又はアミノ基を表わす]で示されるピリドン誘導体を出発化合物として用い、これに燐ハロゲン化物を反応させると、次の一般式(1')



[式中、nは前記と同じ意味であり、Y'はハロゲン原子、低級アルキル基又はアミノ基であり、X'は塩素原子又は臭素原子を表わす]で示される6-ハロゲン又は5,6-ジハロゲンピリドン誘導体が生成される。このハロゲン化反応の工程で用いられる燐ハロゲン化物としてはオキシ塩化燐、オキシ

る。

上記の式(1b)の化合物の具体的な例には、後記の実施例2、実施例3、実施例4、実施例5、実施例7及び実施例8の化合物がある。

式(1c)の化合物の具体的な例には、後記の実施例9、10、11、12、13、14及び15の化合物がある。

式(1d)の化合物の具体的な例には、後記の実施例17、18、19、20及び21の化合物がある。

式(1e)の化合物の具体的な例には、後記の実施例22、23及び24の化合物がある。

式(1f)の化合物の具体的な例には、後記の実施例25及び26の化合物がある。

次に、本発明の一般式(1)で表わされる化合物の合成法(A)及び(B)を以下に説明するが、これらの方法に限定されるものではない。

(A) 本発明化合物が4-アミノ-2,3-シクロアルケノピリジンである場合

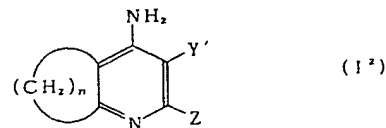
前出の「ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー」71巻、2205ページ(1949年)

臭化燐、五塩化燐、五臭化燐等が用いられる。反応は溶媒の存在下或いは非存在下で行なえるが、好ましくは非存在下で50～200℃の温度で30分～24時間行なうことにより目的物を得ることが出来る。又ハロゲン原子が同じであるなら2種の燐ハロゲン化物を使うこともできる。

次いで一般式(1')の化合物の6位ハロゲン基に次の一般式(III)



[式中Zは前記の意味を表わす。但しZは水素であることはない]で示される化合物を、必要により塩基の存在下に反応させることにより、次の一般式



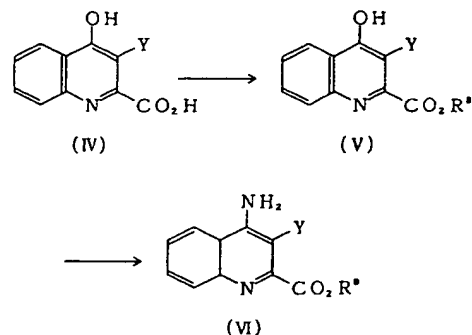
[式中、n、Y'及びZは前記の意味をもつ]で表わされる本発明化合物を合成できる。一般式(1')の化合物の5位と6位には反応性に差があるので、

式(Ⅲ)の反応剤を実質的に等モル比で反応させると、6位が選択的に反応する。塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基や、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を使用することが出来る。反応は反応に関与しない溶媒の存在下或いは非存在下、50～200℃の温度範囲で、30分～24時間で終了する。

(B) 本発明化合物が4-アミノキノリン誘導体である場合

(i) Zが基-CONR⁶R⁷である化合物は下記の方法で合成できる。即ち下記的一般式(Ⅳ)(式中、Yは前記の意味を表わす)で表わされるカルボン酸化合物をエステル化し下記的一般式(Ⅴ)(式中、Yは前記の意味をもち、R⁸はC₁～C₄の低級アルキル基を表わす)で表わされるエステル化合物を生成し、次いで4位の水酸基をアミノ基に変換し一般式(Ⅵ)(式中、Y、R⁸は前記の意味を表わす)

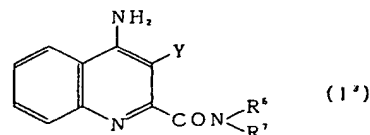
で表わされる化合物を生成する。



次に、一般式(Ⅵ)の4-アミノ化合物を加水分解してエステル形成のアルキル基(R⁸)の脱除により、対応の遊離カルボン酸型の化合物に転化し、これに更に次の一般式(Ⅶ)



(式中R⁶、R⁷は前記の意味を表わす)のアミノ化合物を反応(アミド化)することにより一般式(Ⅰ'))

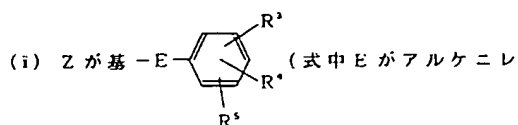


(式中、Y、R⁶、R⁷は前記の意味を表わす)で示される本発明化合物を合成できる。

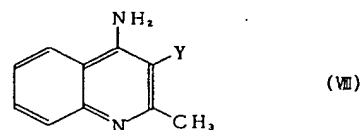
上記の合成法の第一工程のエステル化は「新実験化学講座」14巻、有機化合物の合成と反応(Ⅱ)1000ページに記載されているような方法を用いることが出来る。

第2工程の4位のアミノ化はクロロスルホニルイソシアナートと反応した後、酸で処理することにより進行する。クロロスルホニルイソシアナートとの反応は反応に関与しない溶媒中0～150℃で30分～5時間で終了する。酸による処理には各種の酸を用いることが出来るが、エタノール中の塩酸で0～100℃、1～10時間の条件が選択できる。

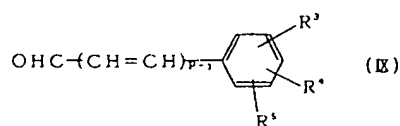
第三工程のアミド化による式(Ⅰ')の化合物の生成反応は反応に関与しない溶媒の存在下でも非存在下でも進行する。反応温度は0～150℃で1～48時間で進行する。



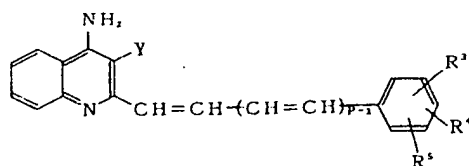
ン基-(CH=CH)_pを表わし、R²、R³、R⁴は前記の意味を表わす)である一般式(Ⅰ)の化合物は、一般式(Ⅷ)



で表わされる化合物に一般式(Ⅸ)



(式中、R²、R³、R⁴、pは前記の意味を表わす)で表わされるアルデヒド化合物を酸無水物とともに100～200℃の温度で、1～24時間反応した後、酸と50～150℃、1～12時間処理すると、次の一般式(Ⅰ')



(I')

(式中、Y、R³、R⁴、R⁵及びpは前記の意味を表わす)で示される本発明化合物を製造できる。

以上により合成される一般式(I)の化合物は通常の精製方法、即ち結晶化、沈澱化、溶媒抽出、カラムクロマト等により精製することが出来る。

本発明の前記一般式(I)で表わされる化合物はそれ自体単独で投与してもよいが、必要または所望により、他の通常の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合して所望の剤型とし、経口で投与することが出来る。その場合、成人で通常1日当り一般式(I)で表わされる化合物を5~500mg投与する。注射により投与するための溶液は、活性化合物の薬学的に許容し得る水溶性の塩を好ましくは0.5~10重量%の濃度で水に溶解して

4-アミノ-6-ヒドロキシ-2,3-シクロペンテノピリジン〔前出の「J.A.C.S.」71, 2205(1949)参照〕(1.8g)、五塩化燐(6.24g)をオキシ塩化燐(105ml)に懸濁し、封管中120℃で20時間加熱する。減圧下反応液を濃縮し、更にトルエンを加え再び濃縮する。残渣をメタノール(150ml)に溶かし、水(100ml)を加え室温下一晩攪拌後、メタノールを除去する。酢酸エチルを加えた後、炭酸水素ナトリウムを加え、pHを8とする。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルムで展開)にて精製し、極性のより低い化合物1aを94mg、高い化合物1bを141mg得た。

化合物1a及び化合物1bはともに淡黄色結晶性粉末である。

化合物1a: ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 2.11(2H, m), 2.69(2H, t), 2.82(2H, t), 6.37(1H, s)

化合物1b: ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 2.15(2H, m), 2.77(2H, t), 2.83(2H, t)

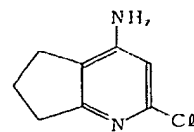
実施例2 4-アミノ-6-(4-メチルピペラジン-1-

得られる。この注射の場合、成人1日当り有効成分として0.1~10mgを投与する。

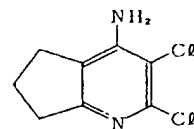
更に本発明化合物は低毒性であり、例えば後記の実施例11、12、15の各化合物のマウスに於ける経口投与でのLD₅₀は>500mg/kgである。

次に実施例により本発明化合物の製法を、また試験例により本化合物の有用性を例示するが、これらに限定されるものではない。

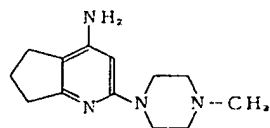
実施例1a 4-アミノ-6-クロロ-2,3-シクロペンテノピリジン(化合物1a)



実施例1b 4-アミノ-5,6-ジクロロ-2,3-シクロペンテノピリジン(化合物1b)



イル)-2,3-シクロペンテノピリジン

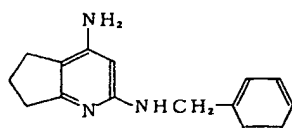


実施例1aの化合物(820mg)をピリジン(30ml)に溶かし、無水酢酸(10ml)を加え室温下3日間放置する。減圧下に反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(展開溶媒、クロロホルム~クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し4-アセトアミノ-6-クロロ-2,3-シクロペンテノピリジン(890mg)を得た。次いで本品(44mg)を1-メチルピペラジン(0.5ml)と封管中、160℃で2日間加熱した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水洗、脱水後濃縮する。残渣をシリカゲルクロマト(クロロホルム:メタノール=10:1~5:1)で精製し薄茶色結晶性粉末として、標記化合物を20mg得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.07(2H, m), 2.34(3H, s), 2.52(4H, m), 2.65(2H, t), 2.84(2H, t),

3.44(4H, m)、3.88(2H, br. s)、

5.72(1H, s)

実施例 3 4-アミノ-6-ベンジルアミノ-2,3-シクロペンテノピリジン

実施例1aの化合物とベンジルアミン(2ml)を封管中、180~195℃で24時間加熱する。ヘキサンとエーテルを加え、不溶物を濾取し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、黄色油状物質として標記化合物を75mg得た。

実施例 4 及び 5

実施例1bの化合物を出発化合物として用い実施例2の方法と同様にして下記の2種の化合物を合成した。

実施例 4 : 4-アミノ-5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-2,3-シクロペンテノピリジン

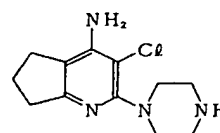
シクロペンテノピリジン

4-アミノ-6-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-シクロペンテノピリジン(前出の「J.A.C.S」参照)(820mg)に五塩化燐(1.2g)とオキシ塩化燐(1ml)を加え、封管中120℃で6時間加熱する。冷却後、氷水(40ml)を加え室温下3時間攪拌し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とする。酢酸エチルにて抽出し(不溶物は濾去する)、酢酸エチル層を水洗、脱水(硫酸マグネシウム)後、濃縮すると標記化合物が淡黄緑色結晶として745mg得られた。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.13(2\text{H}, \text{m}), 2.18(3\text{H}, \text{s}),$ $2.70(2\text{H}, \text{t}), 2.88(2\text{H}, \text{t}),$ $3.61(2\text{H}, \text{br. s})$ **実施例 7 及び 8**

実施例6の化合物を出発化合物として用い実施例2と同様にして下記の2種の化合物を合成した。

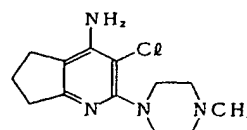
実施例 7 : 4-アミノ-5-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,3-シクロペンテノピリジン



茶色結晶性粉末。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.14(2\text{H}, \text{m}), 2.70(2\text{H}, \text{t}),$ $2.88(2\text{H}, \text{t}), 3.02(4\text{H}, \text{m}), 3.20(4\text{H}, \text{m}),$ $4.37(2\text{H}, \text{br. s})$

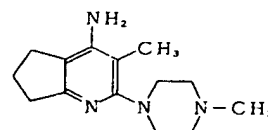
実施例 5 : 4-アミノ-5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,3-シクロペンテノピリジン



白色結晶性粉末

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.13(2\text{H}, \text{m}), 2.36(3\text{H}, \text{s}),$ $2.59(4\text{H}, \text{m}), 2.70(2\text{H}, \text{t}), 2.87(2\text{H}, \text{t}),$ $3.29(4\text{H}, \text{m}), 4.34(2\text{H}, \text{br. s})$

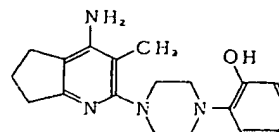
実施例 6 : 4-アミノ-6-クロロ-5-メチル-2,3-シ



淡黄色結晶性粉末。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.07(3\text{H}, \text{s}), 2.11(2\text{H}, \text{m}),$ $2.35(3\text{H}, \text{s}), 2.56(4\text{H}, \text{m}), 2.67(2\text{H}, \text{t}),$ $2.89(2\text{H}, \text{t}), 3.10(4\text{H}, \text{m}),$ $3.87(2\text{H}, \text{br. s})$

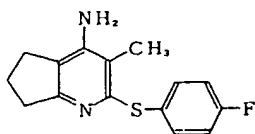
実施例 8 : 4-アミノ-6-(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-2,3-シクロペンテノピリジン



淡黄色結晶。

 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}-\text{DMSO}-\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 1.99(2\text{H}, \text{m}),$ $2.01(3\text{H}, \text{s}), 2.65(2\text{H}, \text{t}), 2.72(2\text{H}, \text{t}),$ $3.07(8\text{H}, \text{br. s}), 6.75\sim 6.98(4\text{H}, \text{m})$

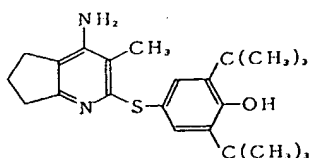
実施例 9 4-アミノ-6-(4-フロロフェニルチオ)-
5-メチル-2,3-シクロペンテノピリジン



実施例 6 の化合物 (182mg)、4-フロロチオフェ
ノール (0.5ml)、ジイソプロピルエチルアミン
(0.1ml) を封管中 140℃ で一晩加熱する。冷却後、
酢酸エチルを加え希水酸化ナトリウム水溶液、次
いで水で洗浄する。硫酸マグネシウムで脱水後、
濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム：
メタノール=50:1)で精製し、無色結晶として、
標記化合物を 230mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.10(2\text{H}, \text{m})$ 、 $2.20(3\text{H}, \text{s})$ 、
 $2.70(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.89(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $4.01(2\text{H}, \text{br.s})$ 、 $6.90(2\text{H}, \text{m})$ 、
 $7.28(2\text{H}, \text{m})$

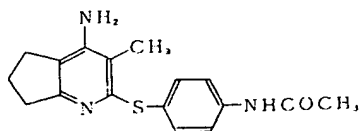
実施例 10~15



淡黄色結晶性粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.39(18\text{H})$ 、 $2.10(2\text{H}, \text{m})$ 、
 $2.25(3\text{H}, \text{s})$ 、 $2.73(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.90(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $4.41(2\text{H}, \text{br.s})$ 、 $7.26(2\text{H}, \text{s})$

実施例 13 4-アミノ-6-(4-アセチルアミノフェ
ニルチオ)-5-メチル-2,3-シクロペンテ
ノピリジン



白色結晶性粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta : 2.12(3\text{H}, \text{s})$ 、
 $2.13(2\text{H}, \text{m})$ 、 $2.21(3\text{H}, \text{s})$ 、 $2.74(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $2.88(2\text{H}, \text{t})$ 、 $7.13(2\text{H}, \text{d})$ 、 $7.43(2\text{H}, \text{d})$

実施例 14 4-アミノ-5-メチル-6-[(ピリジン-4-

実施例 6 の化合物を出発化合物として用い、実
施例 9 と同様の方法で下記の 6 種の化合物を合成
した。

実施例 10 4-アミノ-6-ベンジルチオ-5-メチル-2,
3-シクロペンテノピリジン

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.06(3\text{H}, \text{s})$ 、 $2.13(2\text{H}, \text{m})$ 、
 $2.70(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.95(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $3.89(2\text{H}, \text{br.s})$ 、 $4.45(2\text{H}, \text{s})$ 、
 $7.20(1\text{H}, \text{t})$ 、 $7.27(2\text{H}, \text{t})$ 、 $7.40(2\text{H}, \text{d})$

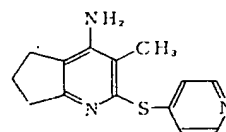
実施例 11 4-アミノ-6-(4-ヒドロキシフェニルチ
オ)-5-メチル-2,3-シクロペンテノピ
リジン

無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta : 2.11(2\text{H}, \text{m})$ 、
 $2.20(3\text{H}, \text{s})$ 、 $2.71(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.88(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $6.73(2\text{H}, \text{d})$ 、 $7.14(2\text{H}, \text{d})$

実施例 12 4-アミノ-6-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒ
ドロキシフェニル)チオ]-5-メチル-2,
3-シクロペンテノピリジン

イル)チオ)-2,3-シクロペンテノピリ
ジン



褐色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.17(2\text{H}, \text{m})$ 、 $2.23(3\text{H}, \text{s})$ 、
 $2.77(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.98(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $4.14(2\text{H}, \text{br.s})$ 、 $6.97(2\text{H}, \text{d})$ 、
 $8.32(2\text{H}, \text{d})$

実施例 15 4-アミノ-6-(4-アミノフェニルチオ)-
5-メチル-2,3-シクロペンテノピリジ
ン

淡黄色結晶性粉末。

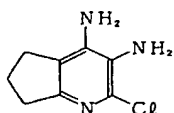
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta : 2.10(2\text{H}, \text{m})$ 、
 $2.19(3\text{H}, \text{s})$ 、 $2.69(2\text{H}, \text{t})$ 、 $2.85(2\text{H}, \text{t})$ 、
 $6.61(2\text{H}, \text{d})$ 、 $7.12(2\text{H}, \text{d})$

実施例 16 4-アミノ-5-メチル-6-[(ピリジン-4-

実施例6の化合物(50mg)をエタノール(1ml)に溶かし10%Pd-C(15mg)で室温下、常圧で5時間接触還元を行なって6位のクロロ基を脱除した。メタノールを加えた後、触媒を濾去する。濾液を濃縮し、白色粉末として標記化合物を塩酸塩として45mg得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2.13(3H,s)、2.25(2H,m)、
2.79(2H,t)、3.05(2H,t)、7.75(1H,s)

実施例17 6-クロロ-4,5-ジアミノ-2,3-シクロペンテノピリジン



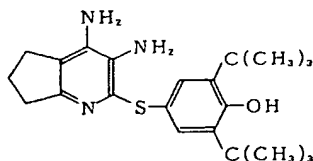
4,5-ジアミノ-6-ヒドロキシ-2,3-シクロペンテノピリジン(410mg)に五塩化燐(610mg)とオキシ塩化燐(1ml)を加え、封管中160℃にて15時間攪拌する。氷水(50ml)を加え1時間攪拌し、5N水酸化ナトリウムでpHを10とする。酢酸エチルにて抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで脱水後濃縮し標記化合物

2.93(2H,t)、3.72(2H,br.s)、
3.89(2H,br.s)、6.93(2H,t)、
7.18(2H,q)

実施例20 4,5-ジアミノ-6-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-2,3-シクロペンテノピリジン

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}-\text{DMSO}) \delta$: 1.95(2H,m)、2.64(4H,m)、
6.68(2H,d)、7.07(2H,d)

実施例21 4,5-ジアミノ-6-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)-2,3-シクロペンテノピリジン



淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.35(18H)、2.10(2H,m)、
2.73(2H,t)、2.89(2H,t)、
4.01(2H,br.s)、4.33(2H,br.s)

実施例22 4-アミノ-2-スチリルキノリン

物を結晶として340mg得た。

茶色結晶性粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.12(2H,m)、2.70(2H,t)、
2.89(2H,t)、3.40(2H,br.s)、
4.00(2H,br.s)

実施例18 4,5-ジアミノ-2,3-シクロペンテノピリジン

実施例17の化合物を用い、実施例16と同様の方法で接触還元して合成した。

淡黄色粉末。

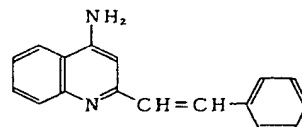
$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2.26(2H,m)、2.82(2H,t)、
3.03(2H,t)、7.63(1H,s)

実施例19~21

実施例17の化合物を出発化合物として用い、実施例9と同様の方法で下記の3種の化合物を合成した。

実施例19 4,5-ジアミノ-6-(4-フロロフェニルチオ)-2,3-シクロペンテノピリジン
薄茶色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.14(2H,m)、2.75(2H,t)、



4-アミノ-2-メチルキノリン(948mg)、ベンズアルデヒド(1.83ml)、無水酢酸(1.7ml)の混合物を160℃にて3.5時間攪拌する。冷却後、1N水酸化ナトリウム(10ml)を加え室温下30分攪拌し酢酸エチルにて抽出する。抽出液を水洗、乾燥濃縮し残渣に5N塩酸(15ml)を加え4時間加熱還流する。冷却後析出する塩酸塩を濾取し、濃アンモニア水(20ml)と室温下14時間攪拌する。結晶を濾取し、60%含水エタノールより再結晶を行ない標記化合物を680mg得た。

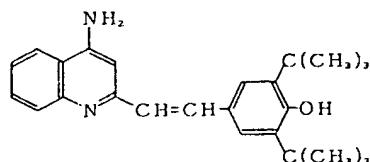
黄色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.73(2H,s)、6.89(1H,s)、
7.27(1H,d)、7.3~7.46(4H,m)、
7.60(2H,m)、7.62(1H,d)、
7.66(1H,dd)、7.73(1H,d)、8.02(1H,d)

実施例23、24

実施例22と同様の方法で下記の2種の化合物を合成した。

実施例23: 4-アミノ-2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ)スチリルキノリン



褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(18H), 4.73(2H, s),
5.40(1H, s), 6.89(1H, s), 7.26(1H, d),
7.51(1H, m), 7.63(1H, d),
7.67~7.90(4H, m), 8.08(1H, d)

実施例24: 4-アミノ-3-メチル-2-スチリルキノリン

無色結晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.39(3H, s), 4.65(2H, s),
7.30(1H, ddt), 7.33~7.43(3H, m),
7.52~7.70(5H, m), 7.88(1H, d),
8.01(1H, d)

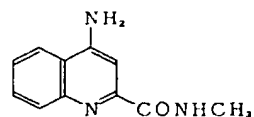
溶かし、クロロスルホニルイソシアナート (10.4 ml) を滴下した後、1時間加熱還流する。冷却後、10%塩酸エタノール溶液(500ml)を加え、室温下2時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣に水(200ml)を加え、酢酸エチルで洗浄する。水層を1N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出液を水洗し、乾燥後、溶媒を留去し標記化合物を15.5g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(3H, t), 4.53(2H, q),
4.96(2H, s), 7.43(1H, s),
7.54(1H, ddd), 7.71(1H, ddd),
7.79(1H, d), 8.20(1H, d)

(C) Bの化合物(4.32g)を40%メチルアミン水溶液(40ml)に溶解し、室温下4時間攪拌後、水(300ml)を加え、析出物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮し、得られた淡黄色の固体をエーテルと酢酸エチルの混液で洗浄して本実施例25の標記化合物を3.58g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.08(3H, s), 4.99(2H, s),
7.31(1H, ddd), 7.36(1H, s),

実施例25 4-アミノ-2-(*N*-メチルカルバモイル)キノリン



(A) エチル 4-ヒドロキシ-2-キノリンカルボン酸
4-ヒドロキシ-2-キノリンカルボン酸(50g)をジメチルスルホキシド(250ml)に懸濁し、ヨウ化エチル(32ml)と炭酸水素ナトリウム(44.5g)を加え室温下18時間攪拌する。水(1ℓ)を加え、析出する結晶を濾取し、水洗後、乾燥し、53.5gの標記化合物を得た。

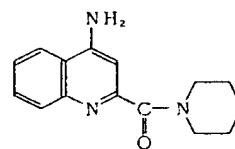
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(3H, t), 4.49(2H, q),
7.00(1H, d), 7.39(1H, dd),
7.46(1H, d), 7.67(1H, ddd),
8.38(1H, d), 9.20(1H, br. s)

(B) エチル 4-アミノ-2-キノリンカルボキシレート

Aの化合物(21.7g)をアセトニトリル(500ml)に

7.48(1H, ddd), 7.59(1H, d),
7.97(1H, d), 8.30(1H, br. s)

実施例26 4-アミノ-2-(ピペリジン-1-イル-カルボニル)キノリン



実施例25(B)の化合物を用い、実施例25(C)と同様の方法で合成して無色結晶として標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(2H, br. s),
1.70(4H, br. s), 3.51(2H, m),
3.66(1H, dd), 3.75(1H, dd),
3.77(2H, br. s), 3.99(1H, d),
5.00(2H, br. s), 6.83(1H, s),
7.46(1H, dd)

試験例1. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

本発明の化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は以下の方法で測定した。

1 mM 5,5'-ジチオ・ビス・(2-ニトロベンゾイックアシッド)、0.01%ゼラチン、0.5mMアセチルチオコリンを含む100mMリン酸緩衝液(pH7.4)からなる反応液に本発明の化合物の溶液を加え、電気ウナギ由来のアセチルコリンエステラーゼを加えて反応を開始する(総量100 μ l)。室温で30分間反応後、405nmの吸光度(a)を測定した。同時に本発明の化合物を含まない盲検の反応液の吸光度(b)を測定し、アセチルコリンエステラーゼ阻害率を計算式 $[(b-a)/b] \times 100$ により算出した。アセチルコリンエステラーゼ活性を50%阻害する本発明化合物の濃度であるIC₅₀値(g/ml)を表1に記載した。

化合物No (実施例番号)	IC ₅₀	化合物No (実施例番号)	IC ₅₀	化合物No (実施例番号)	IC ₅₀
18	2.1×10^{-4}	9	8.1×10^{-7}	1a	7.9×10^{-4}
19	1.2×10^{-4}	10	1.1×10^{-4}	b	$>1.0 \times 10^{-4}$
20	5.4×10^{-7}	11	8.4×10^{-7}	2	1.6×10^{-4}
21	3.3×10^{-4}	12	1.5×10^{-4}	3	8.6×10^{-7}
22	8.0×10^{-7}	13	8.0×10^{-7}	4	2.9×10^{-4}
23	6.3×10^{-4}	14	1.8×10^{-4}	5	2.2×10^{-4}
24	8.9×10^{-7}	15	4.9×10^{-7}	6	2.8×10^{-4}
25	7.2×10^{-4}	16	6.6×10^{-7}	7	1.2×10^{-4}
タクリン(比較)	1.7×10^{-4}	17	2.1×10^{-4}	8	3.2×10^{-7}
エセリン(比較)	1.5×10^{-7}				

試験例2 減圧低酸素負荷マウスの生存時間延長効果

1群6匹のddyマウスを用い、本発明の化合物(投与液量が0.1ml/10gとなるように1%ツイーン水溶液に懸濁した)を腹腔内に投与し、30分間後に透明な密閉容器に1匹ずつ入れ、真空ポンプで190mmHgに減圧した。減圧開始からマウスが呼吸停止により死亡するまでの時間を測定し、生存時間とした。1%ツイーン水溶液を投与した対照群の生存時間に対する本発明化合物投与群の生存時間の比を求め、表2に記載した。供試化合物は30mg/kgの投与量で投与した。

表 2

化合物No (実施例番号)	生存時間比	化合物No (実施例番号)	生存時間比
1a	1.05	7	1.12
1b	1.50	22	1.00
2	0.99	23	0.85
3	0.89	24	2.19
4	1.71	タクリン(比較)	6.33(10mg/kg)
6	2.00	エセリン(比較)	2.43(0.1mg/kg)

試験例3 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

ラット好塩基性白血病細胞(BRL-1)をイーグルの基本培地(ギブコラボラトリーズ(Gibco Laboratories)社製)に10%FCSを含む培養液中に懸濁し5%CO₂インキュベーター内で37℃にて培養する。細胞を遠心分離して集めリン酸緩衝化生理食液水pH7.4で2~3回洗浄した後、それら細胞を、氷冷した1mM EDTAと10%エチレングリコールを含む50mMリン酸カリウム緩衝液pH7.4に浮遊させる。氷槽上で冷やしながら細胞を20KHzで15秒間の超音波破碎を2回繰り返す。17000×gで30分間遠心分離し、上清を5-リボキシゲナーゼ酵素液として採取する。

0.38mMアラキドン酸、0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)、2mM ATP、2mM CaCl₂および本発明の化合物のメタノール溶液からなる反応液に前記の酵素液を加え(総量185 μ l)、37℃で5分間反応させる。0.2Mクエン酸10 μ lを加えて反応を止め、MCDP発色液(過酸化脂質定量試薬デタミナー-LP0(協和メディクス)の第2試薬)250 μ lを加える。37℃

で20分間反応後、遠心分離(4000rpm、10分間)し、上清の675nmの吸光度(a)を測定した。同時に本発明化合物を含まないメタノールのみを用いた盲検の反応液の吸光度(b)を測定し、5-リボキシゲナーゼ阻害率を計算式 $((b-a)/b) \times 100$ により算出した。5-リボキシゲナーゼ活性を50%阻害する本発明化合物の濃度であるIC₅₀値を表3に記載した。

表 3

化合物No (実施例番号)	IC ₅₀	化合物No (実施例番号)	IC ₅₀
11	1.7×10^{-5}	21	6.0×10^{-7}
12	1.5×10^{-6}	23	1.8×10^{-5}
14	1.4×10^{-5}		

になったのを確認した後、DMSOに溶解し一定の濃度になるように精製水で希釈した本発明の化合物を、収縮力の増加が最大になるまで累積的に投与した。収縮力が30%増加する供試化合物濃度を $-\log \text{PIE}_{30}$ として表4に記載した。

表 4

化合物No (実施例番号)	$-\log \text{PIE}_{30}$	化合物No (実施例番号)	$-\log \text{PIE}_{30}$
6	<4.0	22	<4.5
7	4.21	23	4.85
11	4.90	24	5.77
12	<4.0	25	4.48
16	<4.0	タクリン(比較)	5.51
20	4.90	エセリン(比較)	4.48

試験例4 心房筋収縮力増強作用

SDラットの心臓を摘出し、右心房筋を切り放し、心房に付着した脂肪組織及び血管などを切り放し、右心房筋標本として95%O₂+5%CO₂で飽和したクレブスーヘンゼライト液を満したマグヌス管中に懸垂した。0.25gの張力を懸け、収縮力が一定

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号
C 07 D 215/42 7019-4C
215/48 7019-4C
401/04 8213-4C
401/12 8213-4C

⑦発明者 篠原 晶子 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
⑦発明者 下山 由美 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
⑦発明者 谷口 蒼子 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
⑦発明者 鹿島 幸子 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
⑦発明者 鶴岡 崇士 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
⑦発明者 井上 重治 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内